Biochimie CM-S4

1[er] contrôle : 20% de la note ; ½ h   2[ème] contrôle : 30% de la note ; ½ h   3[ème] contrôle : 50% de la note ; 1 h.   ➔   Représentent ¾ de la note finale.

On rajoute la note de TP qui représente ¼ de la note finale.

Plan :

I. **Enzymologie**
Rappels + mécanisme des réactions à 2 substrats

II. **Métabolisme**

A. **Glucides**

B. **Lipides**

Rappels d'enzymologie

La chimie et la vie s'organisent autour de molécules carbonées. On parle alors de chimie organique. Elle est développée *in vitro* et n'a rien à voir avec la chimie organique cellulaire. En effet, en chimie *in vitro*, les concentrations, températures, pressions… n'ont rien à voir avec la vie. *In vivo*, il y a 3 contraintes : le solvant est l'eau (solvant aqueux, contre solvant organique *in vitro*) ; la température (oscille entre 30 et 40 degrés, avec une température préférée de 37 degrés, contre 0 à 200°C *in vitro*) ; le pH (inexistant *in vitro* puisque par définition, un pH se définit en milieu aqueux). Cependant, on ne peut pas faire de chimie organique dans les conditions *in vivo*, car les réactions seraient très lentes. Il faut donc accélérer ces réactions, grâce à des catalyseurs. La nature a développé une foultitude de catalyseurs. 100% des catalyseurs biologiques sont des enzymes. Ils prennent 1 à 2 molécules et les font réagir ensemble. Ce sont des énormes molécules globulaires solubles dans l'eau.

Les Enzymes sont donc des catalyseurs biologiques qui accélèrent la vitesse de réaction chimique du métabolisme. Dans une réaction, on a toujours un équilibre, mais on a une variation d'énergie libre positive ou négative. On caractérise ces réactions par les variations de l'énergie libre.

Pour une réaction chimique on a 2 approches :

- Thermodynamique

Au départ, on a G_A et G_B. $\Delta G = G_B - G_A$ $\Delta G = \Delta G°' + RT\ln K$

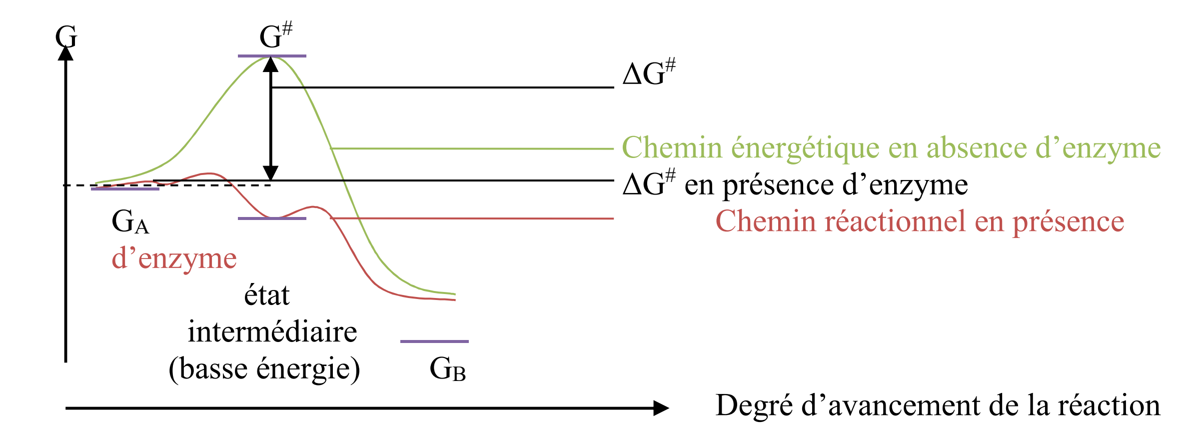
R : Constante des gaz parfaits   T : température absolue (Kelvin)

K : Constante d'équilibre, constante thermodynamique.

$K = k_1/k_{-1} = [B]_{eq}/[A]_{eq}$ →accessible à l'expérimentation

$\Delta G < 0 = GB - GA < 0 = GB < GA$ ➔ Sens A vers B

A l'équilibre, on utilise $\Delta G°'$: $\Delta G = 0$→ $\Delta G°' = -RT\ln K$



C'est la thermodynamique qui régit la chimie.

Les conditions standards correspondent à 298 K, 1 atm, et tous les partenaires sont à 1 M. En biochimie, on ne peut utiliser les conditions standards, car 1 M de H donne un pH de 1. On exclu donc les protons de cette règle de 1M, ils ont une concentration de 10^{-7}M.

I. Approche cinétique

$\Delta G < 0$ → réaction spontanée de A vers B. Pour passer de A vers B, il faut fournir de l'énergie à A. Donc l'énergie libre de A va augmenter jusqu'à une énergie libre maximum, qui est un pallier appelé état de transition (de haute énergie, appelé $G^{\#}$). On obtient $\Delta G^{\#}$, qui est l'énergie d'activation.

$k = Q\, e^{-\Delta G^{\#} / RT}$ k est la constante de vitesse de la réaction de A vers B.

$\Delta G^{\#}$ important → k faible

$\Delta G^{\#}$ peu important → k important.

Il faut pour ces réactions des catalyseurs biologiques, des enzymes, qui vont accélérer cette réaction, en diminuant le $\Delta G^{\#}$. Ces molécules n'ont rien à voir avec A ou B mais vont fixer transitoirement A, en modifiant sa structure, avec un très faible cout énergétique. Sur le schéma, le $\Delta G^{\#}$ rouge est très inférieur au vert. Il y a un facteur d'accélération compris entre 10^{8} et 10^{14}.

Manque 1 phrase

II. Approche Expérimentale

2 grandeurs caractérisent une enzyme :

k_{cat} : constante de vitesse de catalyse → efficacité de la catalyse

K_M : constante d'équilibre de dissociation, d'affinité → affinité de l'enzyme pour le substrat.

On parle maintenant non plus de A et de B, mais de E : concentration d'enzyme, de S : concentration en substrat, et de P : concentration en produit. ES est le complexe enzyme substrat

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES \rightleftharpoons E + P$$

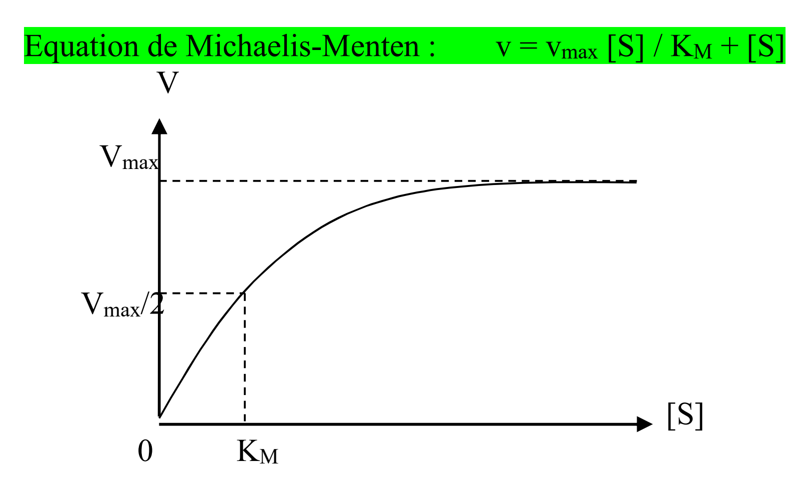
$v = k_{cat}\,[ES]$ $K_M = (k_{cat} + k_{-1}) / k_1$

Une enzyme qui reconnaît bien son substrat a un K_M le plus petit. On remarque aussi que pour une quantité d'enzyme donnée il va exister une relation en

Plus les enzymes sont occupées par le substrat, plus la réaction sera rapide, jusqu'à une vitesse maximale : $v_{max} = k_{cat} [E]_T$

En laboratoire, on se fixe la quantité de [E] : $[E]_T$, et on étudie v = f ([S]). On suit en fonction de la concentration en substrat la variation de disparition de S, ou d'apparition de P, qui nous permet de reporter sur une droite v = f ([S]).

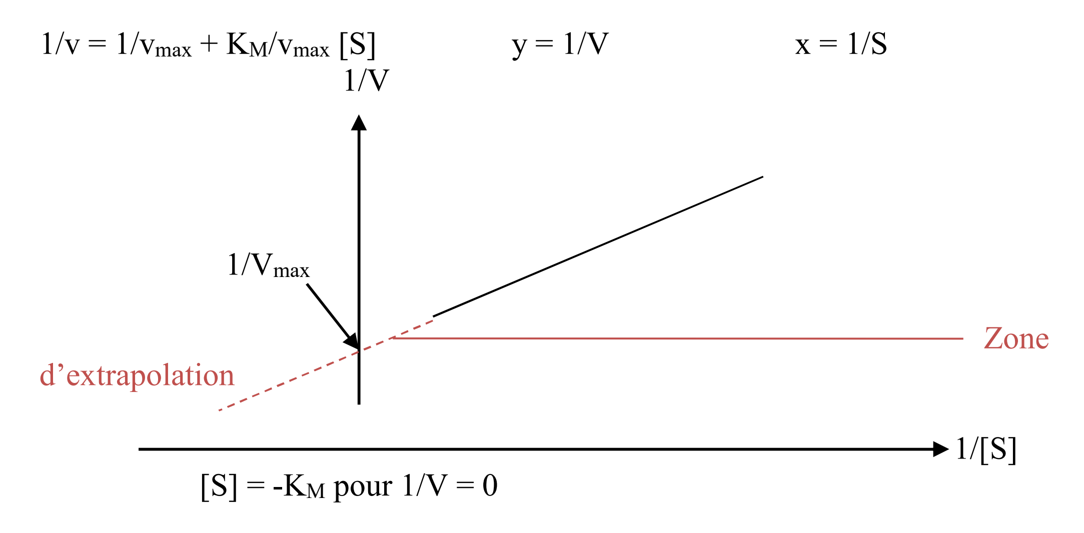
Equation de Michaelis-Menten : $v = v_{max} [S] / K_M + [S]$



On obtient expérimentalement v_{max}. On s'est fixé $[E]_T$, donc on peut obtenir k_{cat}. On cherche donc K_M. $K_M = [E] [S] / [ES]K_M$ a les dimensions d'une concentration.

En plaçant $v_{max}/2$, on obtient une [S] qui est égale à K_M. Cependant, on n'est pas toujours capable de faire ça, donc on utilise la représentation inverse, dite de « Lineweaver-Burk » :

$1/v = 1/v_{max} + K_M/v_{max} [S]$ $y = 1/V$ $x = 1/S$



Le coefficient directeur de la droite obtenue est égal à $1/v_{max}$, donc la tangente de ce coefficient vaut K_M/v_{max}. On peut utiliser K_M comme si c'était une concentration.

Pour que l'enzyme reconnaisse le substrat, il faut qu'elle donne un complexe ES, pour donner le produit. Il faut donc qu'il y ait reconnaissance entre l'enzyme et le substrat, ce qui se fait dans le site catalytiques. Il faut donc une chimie de transformation de S qui va l'amener à un état intermédiaire, avant de devenir P.

Le site catalytique prend en charge la molécule de S à travers des interactions chimiques, entre S et les chaines latérales des acides aminés du site catalytique. Or les enzymes ne sont constituées qu'à partir de 20 acides aminés (hydrophobes, polaires et chargés). Ce qui autorise des interactions hydrophobes, hydrogènes, électrostatiques. Mais ils n'ont pas les capacités suffisantes pour assurer toutes les transformations de S, donc l'évolution a développé des auxiliaires chimiques, appelés coenzymes. Ce sont des petites molécules organiques qui vont apporter une aide : les coenzymes d'oxydoréduction ou les coenzymes de transfert de groupe.

Les coenzymes peuvent être soit fixés en permanence sur l'enzyme (liaison covalente), soit s'y fixer de façon transitoire. Une hiérarchie se met en place, car c'est comme une réaction à 2 substrats.

Les organismes supérieurs ne sont pas capables de synthétiser les coenzymes. Ils sont donc apportés par l'alimentation, sous la forme de vitamines. Ce sont des vitamines apportés par des bactéries sur les aliments. Une carence en vitamines conduit à la mort.

Dans la réaction qui se développe au niveau du foie :

Alcool déshydrogénase

$CH_3CH_2OH \rightleftarrows CH_3COH + 2\ e^- + 2\ H^+$

éthanol → acétaldéhyde

L'alcool déshydrogénase seul ne peut accepter d'électrons, puisqu'il est constitué des 20 acides aminés de base. Il lui faut donc un accepteur d'électrons : le NAD (Nicotinamide adénine dinucléotide). Le coenzyme nicotinique contient le NAD.

Voir feuille annexe 1 c)

Il y a des restrictions sur le site actif :

1ère restriction : enzymes michaelliennes

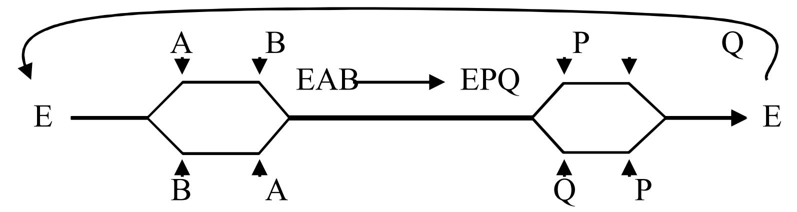
2nde restriction : réaction à 1 substrat

Mécanisme des réactions enzymatiques à 2 substrats.

III. Principes généraux

1 Enzyme au sein d'une restriction peut fixer 2 molécules. On appelle les 2 substrats A et B. Les produits sont P et Q.

Chemin réactionnel :



Il existe 3 mécanismes de réaction enzymatique à 2 substrats :

- **Mécanisme bi-bi aléatoire**

Le plus général : la fixation de A ou de B sur l'Enzyme est aléatoire.

- **Mécanisme bi-bi ordonné**

Etablissement d'une hiérarchie entre les 2 enzymes ou 1 enzyme et 1 coenzyme qui établit l'ordre entre A et B : exemple : réaction impliquant des coenzymes).

- **Mécanisme Ping Pong**

A devient P, B devient Q.

IV. Réactions enzymatiques à 2 substrats

Glucose + ATP ↔ glucose 6 P + ADP

⇨ Hexokinase et glucokinase

Enzyme monomérique, un seul site catalytique, une seule chaine peptidique, $v = f([S])$ ➔ branche d'hyperbole. Différencie les enzymes michaelliennes des autres.

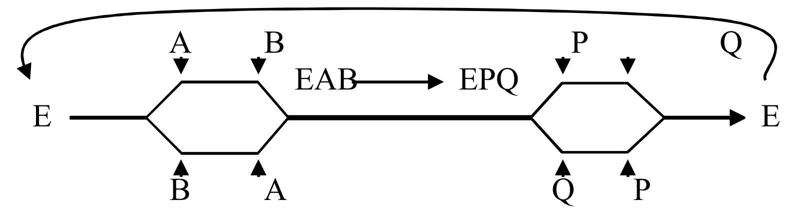
Enzyme à 2 substrats : on cherche à déterminer d'un point de vue expérimental le K_M. On aura 2 constantes d'affinité, puisque 2 substrats, et 2 k_{cat}, qui représentent l'efficacité globale de la catalyse.

Formalisme mathématique : $1/v = f([1/S_1, 1/S_2])$ conduisent à la représentation expérimentale : détermination de K_{S1}, K_{S2}, k_{cat}. Dans le mécanisme aléatoire, il n'y a pas de hiérarchie. Mais dans le mécanisme ordonné, il y a hiérarchie, un substrat se fixe le premier et part le dernier. L'expérience se fait en sens inverse, on fait d'abord la représentation expérimentale, avant le formalisme mécanique.

A. Le mécanisme aléatoire

E : enzyme A : premier substrat → P B : deuxième substrat → Q

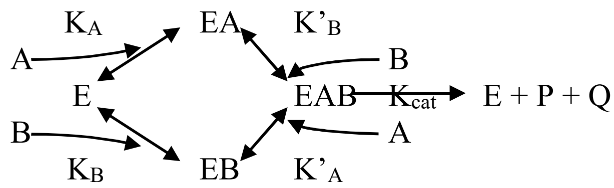
Représentation simplifiée de l'évolution de la réaction :



Si A est déjà fixé sur l'enzyme, B ne va pas se fixer de la même façon, avec la même efficacité que sans A. Il faut déterminer les constantes d'affinité, constantes de dissociation.

K_M : constante d'affinité = constante de dissociation du complexe Enzyme-Substrat.

$1/v = f(1/[A], 1/[B])$ → K_A, K_B, k_{cat}



La plupart du temps, K'_B est différent de K_B, car la fixation de A peut changer la conformation de l'enzyme. De la même façon, K_A est différent de K'_A. On peut donc définir les constantes de différenciation suivantes :

$K_A = ([E][A])/[EA]$ $K_B = ([E][B])/[EB]$ $K'_A = ([A][EB])/[EAB]$ $K'_B = ([B][EA])/[EAB]$

$K_A K'_B = K'_A K_B$

Expression de la vitesse de la réaction enzymatique de façon à exploiter des données expérimentales en représentation de Lineweaver-Bürk :

$1/v = 1/v_{max} [1 + (K'_A/[A]) + (K'_B/[B]) + (K'_A K'_B/[A][B])]$

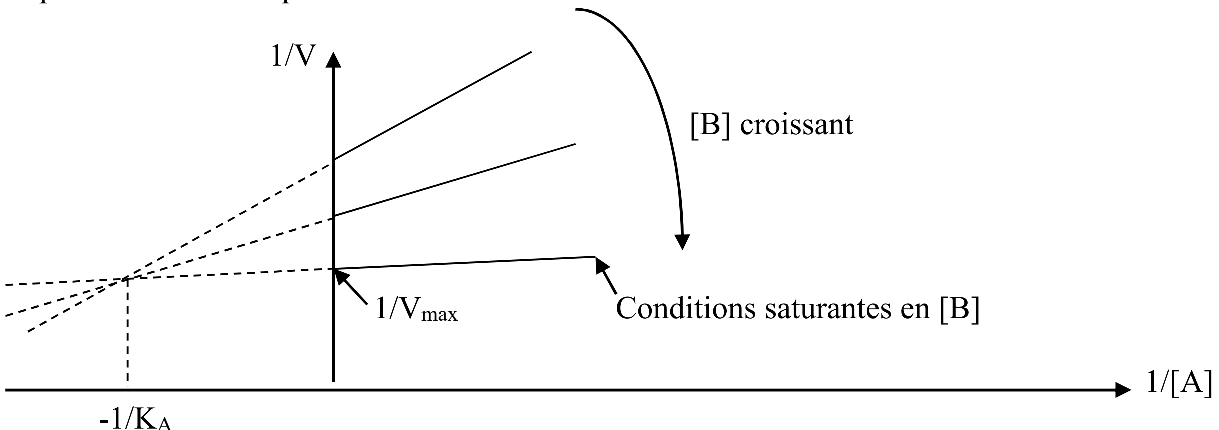
Cette équation est symétrique par rapport à A et à B. Il n'y a pas d'importance privilégiée. L'un ou l'autre se fixe le premier, l'incidence de A ou de B est la même.

On fait 2 séries d'expériences. On étudie d'abord $1/v = f(1/[A])$, pour certaines valeurs de B. Puis on étudie $1/v = f(1/[B])$, pour certaines valeurs de A.

En faisant les fonctions, on obtient des droites. La concentration de B va avoir une incidence sur la pente de la droite. On obtient des droites sécantes, puisque B affecte le coefficient

directeur de $1/V=f(1/[A])$, en un point d'abscisse extrapolée $[A]=-K_A$, et d'ordonnée $1/v = 1/v_{max} [1-K'_A/K_A]$

Représentation correspondante :



Pour obtenir $1/v_{max}$, on va prendre la droite dont la pente est la plus faible. C'est la droite obtenue pour la concentration maximale de B. On appelle cette concentration la concentration saturante. Ce sont les conditions saturantes en [B]. $[B]>K_B$. On extrapole à $1/[A]=0$ $[A]=+l'infini$ $1/v=1/v_{max}$.

Dans l'exemple : $1/v = 1/v_{max} [1-K'_A/K_A]>0 1-K'_A/K_A >0$ $1>K'_A/K_A$ $K'_A<K_A$

Point d'abscisse $[A] = -K_A$ « au dessus » de l'axe des abscisses $K'_A<K_A$
Fixation au préalable de B favorise la fixation de A ; K'_A différent de K_A.

On peut en faire de même avec B. La position du point nous renseigne sur l'influence de A sur B.

B. Mécanisme ordonné

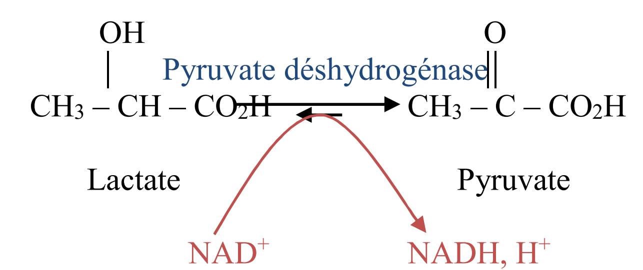
Ce cas de figure est le plus important. Il se développe dans les mécanismes à 2 substrats dont l'un des 2 substrats est un coenzyme.

De temps en temps, la fixation du coenzyme est permanente, car la fixation se fait de façon covalente. La plupart du temps, le coenzyme se fixe de façon transitoire, par des liaisons faibles.

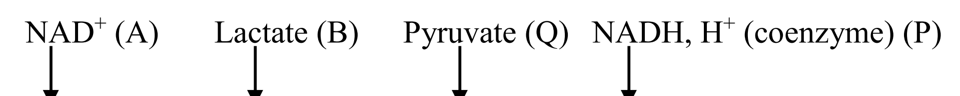
1. Exemple : coenzyme d'oxydo-réduction.

Les coenzymes d'oxydo-réduction, et parmi eux $NAD^+/NADH, H^+$, participent à beaucoup de réactions en même temps, et sont fixés de façon non covalente. Elles ont un site de fixation. Tout se passe comme si on avait affaire à une réaction enzymatique à 2 substrats. On peut trouver le terme co-substrat.

Chemin réactionnel d'une réaction enzymatique à 2 substrats (exemple : oxydation du lactate en pyruvate) :



Se fixe toujours le coenzyme. Puis vient le lactate B, « vrai » substrat. Le premier arrivé est le dernier parti. On obtient un formalisme mathématique correspondant à une réaction enzymatique à 2 substrats A et B selon le mécanisme qu'on appelle Bi-Bi ordonné.



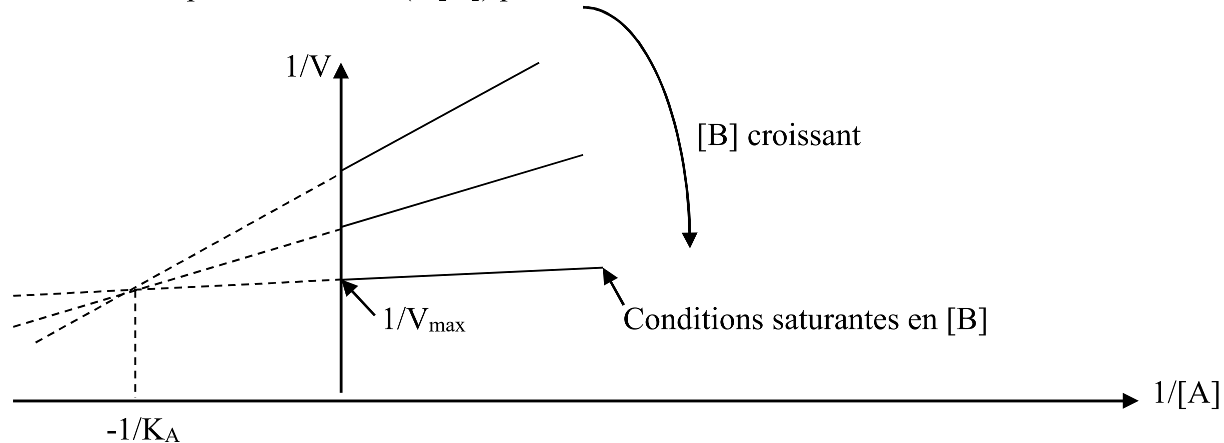
E ——————————————————→ E chemin réactionnel

$1/v = 1/v_{max} [1+K_A/[A]] \times K_B/[B] + 1/v_{max}$

Equation mathématique non symétrique par rapport à [A] ou [B] (symétrique pour non ordonné).

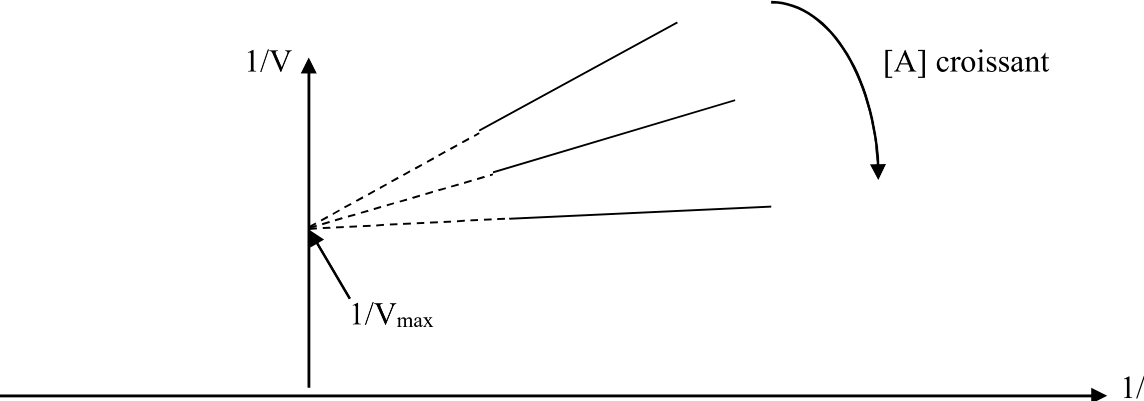
Résultats 1/v = f(1/[A]) différent de B et 1/v = f(1/[B]) différent de A sont non identiques.

1ère série d'expériences 1/v = f(1/[A]) pour différentes valeurs de B :



L'ordonnée du point où les droites se coupent donne directement $1/v_{max}$.

2ème série d'expériences 1/v = f(1/[B]) pour différentes valeurs de A :



Les droites se coupent sur l'axe des ordonnées, en un point d'ordonnée $1/v_{max}$. Il faut placer environ 5 droites pour obtenir le point d'intersection sur l'axe des ordonnées.

Conclusion : résultats symétrique : mécanisme ordonné

Résultats asymétriques : mécanisme non ordonné (forte probabilité que ce soit NAD^+)

Substrat : molécule (B) : (exemple : lactate) Co-substrat : coenzyme (A) : (exemple : NAD^+)

1ère situation : [A]>>[B]
2ème situation : [B]>>[A]
} Incidence sur la valeur de la vitesse de la réaction

On raisonne par rapport à K_A et à K_B.

$1/v = 1/v_{max} [1+K_A/[A]] \times K_B/[B] + 1/v_{max}$

1ère situation : [B]<<[A] ←→ [A] = 10KA

$[B] = K_B/10$ } $1/v = 1/v_{max}\ [1+1/10]x10 + 1/v_{max}$
$= 1/v_{max}\ [11/10]x10 + 1/v_{max}$
$= 12/v_{max}$ → $v = v_{max}/12$

2ème situation : [A]<ou égal à[B] ←→ $[B] = 10\ K_B$ } $= 1/V = 1/V_{max}\ [1 + 10] \times 1/10 + 1/V_{max}$

$[A] = K_A / 10$ $= 1/V_{max} + 1/V_{max} = 2/V_{max}$

$V = V_{max} / 2$

C. Mécanisme Ping Pong

3ème mécanisme correspondant à des réactions enzymatiques à 2 substrats

On a la séquence de réaction suivant : toujours 2 substrats (A et B) et 2 produits (P et Q). Cependant, au lieu d'avoir fixation des 2, puis catalyse, on a fixation d'un substrat et catalyse, puis fixation du deuxième substrat et catalyse.

Séquence : A→P puis B→Q

Exemple classique : inter conversion des NTP et des NDP.

Exemple : échange de PO_3^{2-} (Pi) A = XTP P = XDP

B = YDP Q = YTP

XTP + E ←→ XDP + E P

E P + YDP ←→ E + YTP

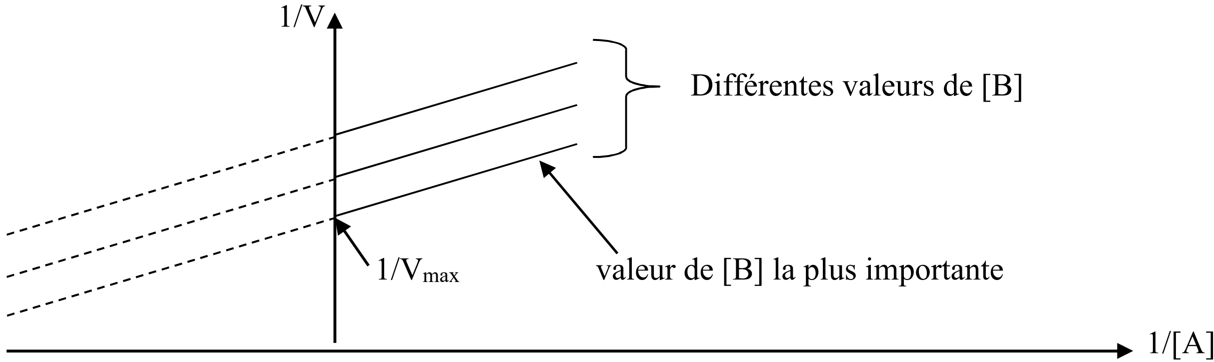
XTP + YDP ←→ XDP + YTP

A + B ←→ P + Q

Formalisme mathématique correspondant au mécanisme ping-pong

$1/v = 1/v_{max}\ [1+K_A/[A] + K_B/[B]]$

Equation mathématique symétrique par rapport à A et B. Plus de produit 1/A x 1/B → droites parallèles



Pour obtenir v_{max}, on extrapole à 1/[A] = 0. Donc la droite obtenue la plus basse, donc pour B le plus important coupe l'axe des ordonnées en $1/v_{max}$.

V. Régulation de l'activité enzymatique

2 situations :

A. L'enzyme est une protéine monomérique

Elle est constituée d'une seule chaine peptidique. On appelle ça une enzyme michaelienne, car sa cinétique de fixation de substrat est régie par l'équation de Michaelis-Menten dont la représentation donne une branche d'hyperbole, puisqu'il n'y a qu'un seul site actif. Il y a peu ou pas de régulation. Inhibition irréversible ou réversible.

1. L'inhibition irréversible

N'a aucun intérêt puisque l'inhibition détruit les enzymes. Pour que la cellule survive, il faut qu'elle re-synthétise de l'enzyme par le gène lié. Mais c'est trop long.

2. L'inhibition réversible

Une molécule se fixe sur le substrat, mais peu partir. 2 types :

a) Inhibition compétitive

Le site de fixation fixe un inhibiteur, et non l'enzyme, ce qui entraine une compétition entre l'enzyme et l'inhibiteur. On peut définir pour l'inhibiteur une constante K_i. Plus elle sera faible, plus l'inhibition sera marquée. Elle n'est jamais irréversible. Tout se passe comme si la valeur de K_M augmente pour avoir une constante d'affinité apparente :

$K_M^{app} = K_M\ (1+[I]/K_i)$ K_M augmente v_{max} constante

Détermination de K_I

b) Inhibition non compétitive

La structure de l'inhibiteur est différente de celle du substrat. La conséquence en est que l'inhibiteur se fixe sur un autre site de l'enzyme que le site actif. Conséquence : l'inhibiteur peut se fixer sur l'enzyme libre ou sur l'enzyme qui a fixé le substrat. On peut donc avoir 3 types de conjugués : ES, EI et ESI. Dans ce type de situation, on observe K_M constante.

$k_{cat}^{app} = k_{cat}/(1+[I]/K_i)$ ou $v_{max}^{app} = v_{max}/(1+[I]/K_i)$

On porte alors $1/v_{max}^{app} = 1/v_{max}\ (1+[I]/K_i)$

$1/v_{max}^{app} = f([I]) \rightarrow K_i$

VI. Les enzymes michaelliennes

Une enzyme monomérique n'a qu'une seule chaine peptidique, un seul site actif. Elles sont soumises à la cinétique de type Michaelienne.

K_{cat} est la constante de vitesse, et représente l'efficacité de la catalyse.

K_M est une constante d'affinité de l'enzyme pour le substrat, qui traduit la sélectivité.

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} ES$$

$K_M = k_1 / k_{-1}$ c'est la constante de dissociation : $K_M = [E]\ [S] / [ES]$

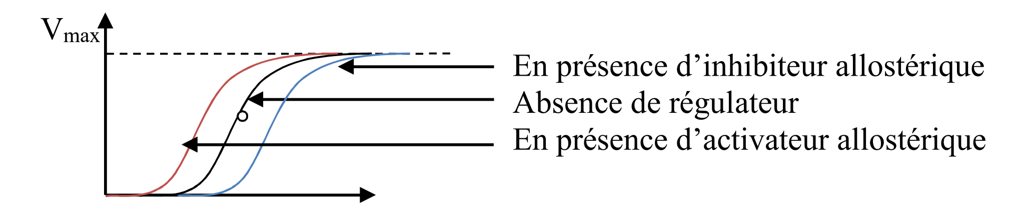
KM important : faible affinité KM faible : forte affinité

L'inhibition est peu utilisée par les mécanismes de régulation du métabolisme. Elle est possible par la synthèse d'inhibiteurs compétitifs et non compétitifs.

Les différentes voies de régulation du métabolisme sont démarrées par les enzymes allostériques. Elles provoquent des transitions conformationelles. Elles sont induites par des

molécules endogènes, qui sont les régulateurs allostériques, ou alors, elles sont induites par des modifications covalentes (ex : phosphorylation). Ce sont des régulateurs exogènes de type hormone. Le régulateur allostérique sert de gestion du métabolisme en absence de signal hormonal. Les modifications covalentes servent de gestion du métabolisme modulé par les signaux hormonaux d'origine exogène (de type glucagon, insuline, adrénaline). Ils agissent en symbiose. D'un point de vue chimique, ce sont des transitions conformationelles. Les enzymes allostériques ont une structure quaternaire. Elles sont composées de plusieurs chaines reliées entre elles, par des liaisons faibles et autres.

Elles ont un caractère multimérique souvent paire (2 sous unités, 4, ou 6).Elles s'organisent en structure quaternaire. Il y a autant de sites actifs et de sites régulateurs que de sous unités. Quand on étudie sa vitesse d'action, en fonction d'une concentration en substrat, on n'observe plus une courbe hyperbolique, mais une courbe sigmoïde, dont la vitesse maximale est obtenue de la même façon que si l'on prenait une sous unité seule. Elle reflète la coopérativité en chacune des sous unités.



Il existe toujours une constante d'affinité, mais ce n'est plus une constante, puisque l'affinité de l'enzyme pour le substrat est variable. Il y a une dépendance vis-à-vis de la concentration en substrat (homoallostérie), mais aussi une dépendance vis-à-vis d'une molécule différente du substrat (hétéroallostérie). Chaque sous unité possède 2 conformations limites :

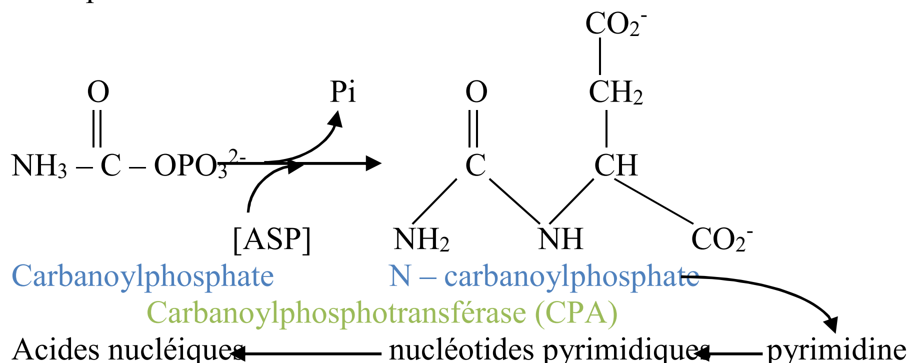
- Une conformation de faible affinité : état T (tense = tendu)
- Une conformation de forte affinité : état R (relaxed = relaché)

Se développe le changement T←→R. La transition conformationelles de certaines unités provoquent la transition du substrat de T vers R, mais aussi des sous unités libres voisines. C'est la coopérativité. D'où la forme sigmoïde, qui supporte un point d'inflexion.

1. La coopérativité est gérée par la concentration du substrat lui même (homoallostérie).
2. La coopérativité est modulable par des molécules différentes du substrat (hétéroallostérie)

E_1 E2 E3 E4 E5
Flux entrant → A → B → C → D → E → flux sortant
Si E n'est plus pris en charge par le flux sortant, il va s'accumuler. Et on ne peut ralentir D, C, B ou A car ça ne ferait que déplacer le problème. Il faut donc que E effectue un rétrocontrôle sur E_1. Donc le contrôle d'E_1 se fait par une enzyme allostérique. Cependant, de la même façon, il existe des activateurs allostériques.

Exemple :



2 molécules régulatrices :

- Inhibiteur : CTP : nucléotide triphosphate pyrimidique. Le CTP qui souhaite arrêter sa propre synthèse, agit comme un inhibiteur allostérique sur une enzyme la plus en amont possible de la voie de synthèse.
- Activateur : ATP

Métabolisme des glucides

Plan :

I. **Considérations générales**

II. **Composante énergétique (glycolyse, cycle de Krebs, chaine respiratoire)**

III. **Néoglucogenèse**

IV. **Voie des pentoses**

V. **Métabolisme du glycogène**

Tout ceci concerne l'espèce humaine et repose sur le carbone organique. Le carbone vient du carbone minéral CO_2. Nous ne pouvons faire la synthèse directe. Seule les végétaux peuvent synthétiser par photosynthèse et le cycle de Calvin.

VI. **Assimilation du carbone**

I. Considérations générales

Glucides : hydrates de carbone $[C.(H_2O)_n]$

-CH-OH- Carbone organique

↓ Catabolisme oxydatif → réactions exergoniques → production d'énergie

CO_2

Oxydation : libération d'énergie Réduction : consommation d'énergie

Molécules organiques carbonées peuvent être de différents types :

- $-CH_2-$ acides gras (graisses : triglycérides)
- -CH- (OH) glucides (glycogène, amidon)

95% du contenu de nos réserves sont contenues dans les graisses, sur des dizaines d'années. Mais quand on en a besoin, on utilise des glucides pour la gestion courante. Le glucose sert à la gestion du métabolisme glucidique et de la gestion courante. Mais les lipides peuvent intervenir, pour libérer beaucoup d'énergie. Il y a une interaction entre les lipides et les glucides. Nous allons penser le sucre comme un pourvoyeur d'énergie.

Présentation d'une voie métabolique :

- « Alimentation » de la voie métabolique
- Différentes étapes de la voie envisagée
- « Devenir » des produits de cette voie
- Régulation et éventuelle pathologie associée

2 points qui reviennent :

- Notion de « faisabilité » et de vitesse d'une étape : dans la plupart des cas, chaque voie d'une étape est catalysée par une enzyme. Sur les milliers d'étapes qui se déroulent dans le corps, seules 4 ne sont pas catalysées par une enzyme. Les enzymes sont essentielles pour que les étapes soient possibles dans la vie d'une cellule. On aura donc pour chaque étape un phénomène de catalyse, qui n'aborde qu'un aspect cinétique de la réaction. Pour qu'une étape soit possible, on regarde d'abord la variation standard d'énergie libre : $\Delta G°'$. On regarde alors d'abord sont signe. S'il est négatif, la réaction est possible dans le sens direct (A vers B), et donc elle sera beaucoup plus déplacée de A vers B. Elle pourra se faire spontanément. Si $\Delta G°'$ est positif, la réaction se fera dans le sens B vers A, la réaction A donne B n'est pas possible spontanément. Il faudra donc de l'énergie extérieure pour que la réaction se fasse dans le sens A vers B. A l'équilibre, $\Delta G°'=-RT\ln K$. La valeur est le signe de $\Delta G°'$ est un bon indicateur du sens de la réaction. Si la valeur absolue $|\Delta G°'|$ est proche de 0 : la réaction est réversible, et les enzymes ne sont pas régulées. Et au choix selon les circonstances, on aura A plutôt déplacé vers B, ou B plutôt déplacé vers A. A l'inverse, quand la valeur absolue du $\Delta G°'$ est très différente de 0 : comprise entre 10 et 40 kJ/mol. La réaction est irréversible, et on écrira A ←→ B. Ca constituera une étape de régulation. Régulation souvent complexe de l'activité de l'enzyme correspondante (enzyme allostérique).
- Notion de compartiment : Dans une cellule vivante, il y a différents compartiments, séparés par la membrane plasmique. Après la membrane, on trouve un compartiment aqueux : le cytosol. Dedans, baignent un certain nombre d'organites, séparés par des membranes, au sein desquels se développent des catabolismes particuliers (mitochondries et autres…). Chaque enzyme est codé par un gène. Mais certains enzymes n'ont rien à faire dans le cytosol. Ils auront alors des signaux d'adressage pour tel ou tel organite. Un problème se pose sur le passage des membranes. On va donc insister sur la molécule de transporteur. Le pyruvate est pris en charge par des enzymes de la mitochondrie. Il existe un transporteur dans la membrane interne de la mitochondrie. Mais ce n'est pas le cas pour tous, par exemple dans le cas de l'oxaloacétate. Dans un excès de glucides (sucre), le sucre est transformé en graisse. Le pyruvate d'origine glucidique va donner du citrate après quelques étapes. Il sort avec un transporteur, et donne dans le cytosol de l'oxaloacétate. Il doit retourner dans la matrice, mais il n'a pas de transporteur. Il doit donc être réduit en malate pour pouvoir entrer. Il n'existe pas non plus de transporteur pour le NADH, H^+ dans la mitochondrie.

II. Composantes énergétiques

Dans l'absolu, toutes nos cellules, quelles qu'elles soient ont le même patrimoine génétique. Donc chaque cellule peut synthétiser tous les enzymes de toutes les voies métaboliques. Mais des spécificités cellulaires ne leur font développer que certaines voies. Cependant, la glycolyse est exprimée dans tous les types cellulaires.

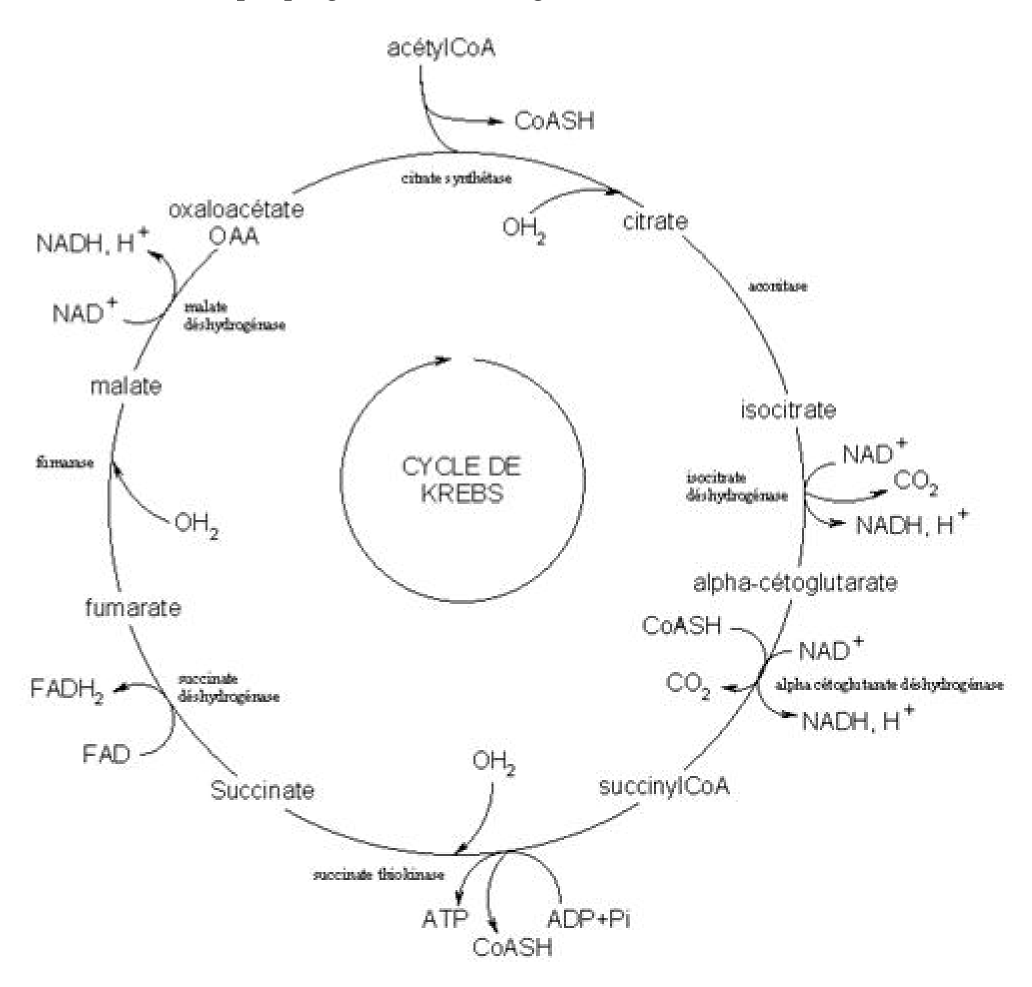
Voir feuilles annexes

A. Le cycle de Krebs

Si ΔG° est loin de zéro, la transformation est irréversible. Il y a 8 étapes. La régulation du catabolisme du glucose se fait en amont. Cependant, 3 étapes sont régulées et irréversibles.

2 partenaires sont très importants : Acétyl CoA (d'origine glucidique ou lipidique, voire protéique) et l'oxaloacétate (régénéré par le cycle de Krebs dans le cas d'un faible besoin, dans le cas d'une demande plus forte, il faudra qu'il prenne son origine dans les réactions anaplérotiques). La formule de l'oxaloacétate est très proche de celle de l'acide aspartique. L'α-cétoglutarate ressemble à l'acide glutamique.

La 5ème étape voit la formation strictement réversible de GTP. On considère donc que cette étape forme de l'énergie, puisque le repassage de GTP à GDP+Pi permet de former l'ATP. C'est la seule étape qui génère de l'énergie.



Bilan du cycle de Krebs (conclusions) :

CH_3-CO-SCoA → 2 CO_2 et régénération de l'oxaloacétate : 3 NADH, H^+ ; 1 $FADH_2$; 1 ATP.

Les molécules principales (NADH, H^+ et $FADH_2$) sont produites par la matrice et vont être automatiquement prises en charge par la chaine respiratoire. Le $FADH_2$ est produit dans la chaine respiratoire.

NADH, H^+ → NAD^+ E°' = -0,32 V

$FADH_2 \rightarrow FAD$ $E°' = -0,25$ V

Ces deux changements libèrent des électrons, qui seront pris en charge et vont passer physiquement de complexe en complexe, en faisant augmenter les potentiels. Les électrons descendent les potentiels redox vers une valeur moins négative, puis en valeurs positives. Quand les électrons atteignent de l'oxygène, ils sont définitivement pris en charge.

$½ O_2 \rightarrow H_20$ $E°' = +0,82$ V

Gradient électrochimique de H^+

Le pH de l'unité membranaire est inférieur à celui de la matrice. La dissipation du gradient libère de l'énergie. Quand on parle de gradient, on comprend différence de concentration, et donc énergie. Donc la dissipation de ce gradient, c'est-à-dire le retour des protons dans la matrice se fait à travers un dernier complexe protéique. Les protons qui passent dans la matrice permettent la synthèse d'ATP, selon la réaction ADP+Pi → ATP (ATP synthétase). La plus grande partie de l'ATP est produit dans la matrice, mais on en a besoin dans le cytosol. Il pourra sortir grâce à des ATP Antiports. Donc la dissipation de ce gradient provoque dont la synthèse et l'exportation de la matrice vers le cytosol d'ATP.

La réoxydation d'une molécule de NADH, H^+ le long de la chaine respiratoire développe la libération de suffisamment d'énergie libre pour libérer 3 ATP. La synthèse et le transport du NADH, H^+ permet la libération de 2,5 ATP. La réoxydation d'une molécule de $FADH_2$ le long de la chaine respiratoire permet la synthèse de 2 molécules d'ATP. Le bilan du cycle de Krebs à partir du catabolisme oxydatif d'une molécule d'acétyl coenzyme A est le suivant :

- 3 NADH, H^+ → 9 ATP
- 1 $FADH_2$ → 2 ATP
- 1 ATP → 1 ATP

} 12 ATP

En prenant en compte la chaine respiratoire, on a 24 ATP formés.

Situation assez fréquente de demande importante en métabolites intermédiaires (composés carbonés qui appartiennent à une certaine voie métabolique. Ici, citrate, malate, α-cétoglutarate…), par des réactions anaboliques. Toutes les cellules qui ont des mitochondries essaient coute que coute d'alimenter le cycle de Krebs et de le faire tourner tout le temps. Il faut que l'oxaloacétate du départ se retrouve à la fin. La cellule doit alimenter le cycle de Krebs en acétyl, mais aussi en oxaloacétate pour le maintient du cycle. Le cycle est la plaque tournante du métabolisme en général. Tous les composés carbonés du corps passent par ce cycle. Toutes les réactions anaboliques nécessaires pour synthétiser nos protides, glucides, lipides et acides aminés nous viennent du cycle de Krebs. Quand la demande en composé intermédiaire devient importante, il faut re-favoriser le cycle. C'est possible grâce aux réactions anaplérotiques. Il en existe 3.

B. Les réactions anaplérotiques

Le schéma présenté est un schéma des réactions anaplérotiques dans la mitochondrie. On l'utilise ici pour ces réactions, mais on va le réutiliser pour la néoglucogenèse, et pour la synthèse des acides gras. Attention de bien différencier. La compartimentation est liée à la présence d'enzymes. Le cycle de Krebs, la β oxydation des acides gras… se fait dans la matrice car les enzymes s'y trouvent. L'oxaloacétate ne peut pas passer à travers la membrane interne, car il n'y a pas de transporteur. Alors que le malate, son dérivé, a, lui, un transporteur.

Détail des réactions anaplérotiques : elles sont au nombre de 3 et communes à d'autres voies métaboliques. Leurs poids sont variables. Le but est d'alimenter de façon palliative en oxaloacétate le cycle de Krebs, quand la demande en métabolite est importante. Le phosphoenol pyruvate et le pyruvate sont les précurseurs.

Voir Feuilles annexes, schéma anap.

La première réaction anaplérotique commune avec la première étape de la néoglucogenèse est la conversion du pyruvate en oxaloacétate, sous l'action de pyruvate carboxylase.

La biotine est une enzyme de transfert de CO_2.

La deuxième réaction anaplérotique utilise à nouveau le pyruvate cytosolique. C'est une réaction de réduction qui nécessite un coenzyme d'oxydoréduction, nicotinique phosphorylé. Le malate qui entre dans la matrice est pris en charge par la dernière réaction du cycle de Krebs. Le malate ne vient pas du fumarate du cycle de Krebs, mais bien du pyruvate. Cette réaction commune (en sens inverse) avec le cycle pyruvate malate (cycle de Lardy) entre dans la biosynthèse des acides gras.

La dernière réaction utilise comme précurseur un précurseur du pyruvate : le phosphoenol pyruvate. C'est la conversion phosphoenol pyruvate → oxaloacétate. En sens inverse, cette réaction appartient à la néoglucogenèse. Le problème est que l'oxaloacétate se trouve dans le cytosol, alors qu'il doit se trouver dans la matrice. Il est donc transitoirement réduit en malate.

III. **La néoglucogenèse**

Glucose → CO_2 Catabolisme oxydatif glucose

(Carbone organique) (Carbone minéral)

Il y a 2 types cellulaires strictement dépendants du glucose : le cerveau et les globules rouges. En effet, il n'y a pas de réserves protéiques dans le cerveau et les globules rouges. Il faut donc que quelque soient les conditions d'alimentations, le cerveau et les globules rouges soient alimentés 24h/24 et 7 jours/7 en glucose par la circulation sanguine. La glycémie d'un sujet sain est d'environ $1 g.L^{-1}$ ($5,5 mmol.L^{-1}$). Lorsque l'organisme est soumis à 2 états extrêmes, soit pathologiques (diabète), soit en cas de jeûne, pour assurer la survie de l'organisme et une glycémie suffisante, il se met en place un processus de synthèse de glucose à partir de molécules non glucidiques : la néoglucogenèse.

C'est une voie quasiment aussi importante que la glycolyse, bien que moins générale. En effet, la glycolyse est une voie universelle, qui correspond au catabolisme oxydatif du glucose. Elle se caractérise par un certain nombre de réactions exergoniques. L'énergie libérée est synthétisée dans les voies respiratoires. Les réactions exergoniques sont les étapes 1, 3 et 10.

La néoglucogenèse, dans le cas de carence, dans certains organes (foie par exemple), a la possibilité de déclencher la réaction inverse. Elle convertit le pyruvate en glucose en utilisant les voies réversibles de la glycolyse. Il va pour cela falloir produire de l'énergie. La néoglucogenèse va utiliser de l'ATP. On ne peut pas passer du pyruvate au phosphoenol pyruvate, car la réaction inverse a un $\Delta G°'$ trop négatif. C'est une réaction qui se fait à 90% dans le foie, et à 10% dans les reins. La néoglucogenèse est alimentée par du pyruvate, très souvent, ou du lactate (pyruvate non glucidique (1/3)), elle dépend de l'Alanine (1/3), du glycérol (1/12), et des acides aminés glucoformateurs (1/4). Elle puise donc ses sources de composés carbonés dans les protéines, ou dans des acides aminés glycoformateurs (grave, destruction des muscles), ou encore dans les lipides.

Les lipides sont constitués de triglycérides, des ester entre le cholestérol et les acides gras. On les trouve surtout dans les cellules adipeuses. Grâce à la lipase, on les découpe en glycérol et en 3 esters, le glycérol ira alimenter la néoglucogenèse. Les cellules animales ne sont pas capables d'utiliser les 3 esters.

Les différentes étapes de la néoglucogenèse : le point de départ est le pyruvate. On va tenter de passer du pyruvate au glucose. Le pyruvate va passer par la mitochondrie, pour remonter la glycolyse. Le point de départ est cytosolique, puis on transite par la mitochondrie pour obtenir de l'oxaloacétate cytosolique. Puis on obtiendra du phosphoenol pyruvate, qui va remonter vers le glucose en contournant les réactions 1 et 3 de la glycolyse.

La néoglucogenèse consiste pour les cellules de l'organisme en l'utilisation de composés carbonés dans les lipides et les glucides pour synthétiser du glucose (Lors d'un jeûne, ou à cause d'une pathologie). Le cerveau ne possède pas de réserves lipidiques et protéiques. Le sang véhiculant le glucose doit avoir au moins 1 g/L de glycémie. Si la valeur est inférieure, la néoglucogenèse est mise en place avec le glucagon.

Une faible concentration en glucose entraine la sécrétion de glucagon, qui a 2 actions : ralentir la glycolyse et accélérer la néoglucogenèse.

La néoglucogenèse est la synthèse de glucides à partir de composés carbonés d'origine non glucidiques. Sous l'action du glucagon, des triglycérides lipases sont activées. Les triglycérides sont transformés en glycérol et en acides gras grâce à la lipase. (Voir schéma cours Florian)

Le glycérol peut migrer jusqu'au foie (lieu de la synthèse de la néoglucogenèse), le foie possède une glycérol-kinase phosphorylée en glycérol-3-phosphate.

(Voir schémas cours Florian)

En contexte non pathologique, l'alimentation de la néoglucogenèse se fait par les acides aminés. Les protéines des cellules se renouvellent. Il existe 19/20 acides aminés naturels qui sont dit glucoformateurs. Ces acides aminés peuvent donner des intermédiaires du cycle de Krebs et forment alors du Malate, qui deviendra de l'oxaloacétate, puis du phosphoenol-pyruvate, et redonnera enfin du glucose.

En contexte pathologique, c'est-à-dire en cas de jeune prolongé, il y a une carence en alimentation en glucides. Dans ce contexte, les protéines musculaires et tissulaires sont utilisées pour la protéolyse, qui grâce à la protéase forme des acides aminés qui seront dégradés.

Processus de transamination :

$$R-\underset{\displaystyle CO_2^-}{\overset{\displaystyle NH_3}{CH}} \longrightarrow R-\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}-CO_2H$$

(Voir suite schémas cours Florian, cycle de Felig)

Une cellule musculaire en activité intense nécessite la mobilisation très rapide de beaucoup d'ATP. Tout se passe comme si la seule source d'ATP était la glycolyse en conditions anaérobies, la fermentation lactique. Ceci produit du NAD à partir du NADH, H^+.

(Voir cours Florian, cycle de CORI)

Il existe 2 niveaux de régulation de la néoglucogenèse. Le premier est la prise en charge du pyruvate. Le deuxième est l'interconversion, le contrôle de l'activité de la fructose-1,6-

bisphosphatase (voir schémas cours Florian). La régulation de la prise en charge du pyruvate est assurée par l'acétyl coenzyme A. C'est un inhibiteur allostérique de la pyruvate-déshydrogénase, et un activateur allostérique de la pyruvate-carboxylase.

En cas d'hypoglycémie, du glucagon est sécrété. La néoglucogenèse, grâce à la sécrétion de glucagon, active les triglycérides lipases. Les triglycérides forment alors du glycérol qui entre dans la néoglucogenèse, et des acides gras, qui, dans la mitochondrie, par une β oxydation, formeront de l'acétylcoenzyme A en libérant au passage de l'ATP et des NADH, H^+.

(Voir schéma cours Florian)

Le deuxième niveau de régulation entre le fructose-6-phosphate et le fructose-1,6-bisphosphate, pour la glycolyse, se fait grâce à la phosphofructokinase 1, qui subit un inhibiteur citrate, et un activateur, le fructose-2,6-bisphosphate. Pour la fructose-1,6-bisphosphate, c'est l'inverse.

Le glucagon fait alors diminuer la glycolyse, et augmenter la néoglucogenèse, ce qui diminue la concentration en fructose-1,6-bisphosphate, activateur de la phosphofructokinase 1, ce qui entraine une baisse de la glycolyse.

2 enzymes : la fructose-1,6-bisphosphate, inhibée, qui augmente la néoglucogenèse.

Une même hormone peut avoir 2 effets différents.

Voir feuille réaction Fructose 6 P/Fructose 1,6 Bisphosphate

Glycolyse et néoglucogenèse sont toute deux sous le contrôle du glucagon :

Glucagon → fixation sur récepteur →(Activation)→ Activité adenylatecyclase augmentée → [AMPc] augmente → Kinase A Activée → Phosphofructokinase 2 fructose 2,6 bisphosphate phosphatase.

Dans le foie, phosphorylation de l'enzyme mixte ➔ activité fructose 2,6 Bisphosphate.

En réponse à l'hypoglycémie ➔ [fructose 2,6 bisphosphate] diminue sous l'effet du glucagon. La phosphofructokinase 1 : inhibiteur : citrate ; activateur : fructose 2,6 Bisphosphate.

La fructose 1,6 bisphosphatase fait l'inverse, l'activateur est le citrate, l'inhibiteur est la fructose 2,6 bisphosphatase. En même temps que la glycolyse est ralentie, la néoglucogenèse est accélérée.

Le citrate fait un effet inverse sur la glycolyse, et il se comporte comme un activateur de la Fructose 1,6 Bisphosphate.

L'hormone qui va remonter la glycémie est le glucagon. Sachant que la glycolyse consomme du glucose et que la néoglucogenèse en produit, le glucagon ralentie la glycolyse et accélère la néoglucogenèse.

IV. La voie des Pentoses

Voie de catabolisme du glucose-6-phosphate en dérivation de la glycolyse.

C'est une voie très importante qui utilise le même substrat que la glycolyse : le glucose-6-phosphate. C'est un hexose. Cette voie a pour finalité la production de 2 types de molécules assez différentes qui vont l'être simultanément, soit un NADPH, H^+ (coenzyme d'oxydoréduction réduit et phosphorylé qui sert dans les synthèses réductrices, c'est-à-dire dans des voies anaboliques). Dans l'anabolisme, pour re-synthétiser des composés carbonés réduits il faut de l'énergie (réactions endergoniques) et un pouvoir réducteur (NADPH, H^+). Les

produits finalement formés seront des lipides, essentiellement des acides gras et du cholestérol, et ses dérivés que sont les stéroïdes. Ce pouvoir réducteur sert à synthétiser des CH_2, n fois.

Pour ce premier aspect (production de NADPH, H^+), cette voie des pentoses se développe dans le foie, dans le tissu adipeux (stockage), la glande mammaire (en période de lactation, pour enrichir en graisse le lait produit), et dans les tissus stéroïdogènes pour tout ce qui concerne les hormones stéroïdes dérivés du cholestérol (testicules, ovaires…). En même temps, à travers les mêmes réactions chimiques initiales sert à synthétiser des pentoses, et le plus important en termes d'anabolisme, qui sert de base aux nucléotides : le ribose-5-phosphate. A partir du glucose-6-phosphate, vont être générés chimiquement parlant en même temps les coenzymes d'oxydation réduit et le ribose-5-phosphate. Il va pouvoir y avoir une modulation pour des cellules qui marqueront un besoin en l'un ou l'autre des produits synthétisés, en favorisant certaines réactions face à d'autres. C'est une des rares voies biochimiques qui permet de passer d'hexose à des pentoses. Cette voie peut être présentée en dérivation de la glycolyse, mais elle peut être tellement importante, au point de prendre le pas sur la glycolyse. Par exemple dans le foie, la glucose-6-phosphate n'est pas utilisé, il utilise le fructose. Dans le foie, le glucose qui rentre est utilisé soit pour être stocké en réserve sous forme de glycogène, soit pour alimenter la voie des pentoses qui est supérieure à la glycolyse dans le foie.

On peut distinguer 3 phases :

- Une phase oxydative : production de NADPH, H^+ (accompagnée de production de pentose).
- Une phase d'isomérisation des pentoses
- Une phase de réarrangement des pentoses pour redonner des hexoses destinés à la synthèse de nouveaux hexoses.

La synthèse de NADPH, H^+ s'accompagne d'une décarboxylation, d'hexose, on passe à pentose. Ils vont servir à produire du ribose-5-phosphate, autre produit finale de la voie des pentoses. Mais si la demande est supérieure, comme le ribose-5-phosphate est formé, il ne faut pas qu'il soit perdu, donc les pentoses se reconnectent pour reformer des hexoses, quand la demande est faible. La première finalité est de produire du pouvoir réducteur (acides gras, cholestérol).

Hexose → pentose + CO_2.

A. La phase oxydative

Le substrat de départ est le même que celui de la glycolyse : le glucose-6-phosphate. Il n'y a pas de glucose-6-phosphate spécialement pour l'une ou l'autre des réactions. Il rentre grâce à des transporteurs et est phosphorylé. Il est transformé en glucose-6-phosphate, et pris en charge par la glycolyse si besoin d'énergie, ou par la voie des pentoses si besoin de pouvoir réducteur ou de nucléotides. S'il n'y a pas de besoin, il sera stocké en glycogène.

Donc ce glucose-6-phosphate :

CH2OP
OH
OH
HO
OH
Glucose-6-phosphate

Voir feuille annexe

C'est un aldose qui contient une fonction aldéhyde. Il est oxydé en une fonction acide (acide gluconique). Cette oxydation est catalysée par une déshydrogénase qui ne donne pas

directement l'acide, mais une lactone intermédiaire qui est ouverte. C'est une étape d'oxydation, donc est produit en même temps, par couplage d'électrons, une molécule de NADPH, H^+.

L'oxydation va plus loin. Formation du deuxième produit essentiel de la voie des pentoses : du ribulose-5-phosphate. Un cétose, souvent, en termes de nomenclature, porte le nom de l'aldose correspondant, mais on rajoute les lettres ul (ribose → ribulose). Est produit une deuxième molécule de NADPH, H^+.

B. La phase d'isomérisation des pentoses

Le premier but est la synthèse de ribose-5-phosphate, et quand les besoins ne sont pas dominants, le but est de recombiner les pentoses pour redonner des pentoses.

Pour remplir ces deux fonctions, ces deux buts, sur le principe, la molécule de ribulose-5-phosphate peut être prise en charge par 2 enzymes différents. Soit il est isomérisé en ribose-5-phosphate (on passe d'un cétose à 5 carbones à un aldose 5 phosphate, précurseur des nucléotides, (voir feuille annexe) soit épimérisé pas la ribulose-5-phosphate épimérase en xylulose-5-phosphate.

Epimère : ne diffère que par la conformation d'un carbone asymétrique.

Si la demande est faible, les pentoses se recombinent.

C. Phase de réarrangement

Elle a pour but de redonner des hexoses à partir de pentoses.

Le principe est le suivant : pentose → hexose

Il va donc falloir passer d'un nombre impair de carbones à un nombre pair, car les hexoses sont mieux manipulés par les cellules. Les substrats sont des pentoses : Ribose-5-phosphate et Xylulose-5-phosphate. Les Produits sont des hexoses ou leurs « précurseurs pairs » les trioses : le fructose-6-phosphate. C'est une étape d'équilibre. Il faut redonner le glucose-6-phosphate. Le premier produit est du fructose-6-phosphate, qui redonne du glucose-6-phosphate. Les carbones restants sont au nombre de 3. Le deuxième produit précurseur est un triose : le glycéraldéhyde 3 phosphate. Si 2 sont formées, la première se condense avec du fructose-6-phosphate et forme du glucose-6-phosphate.

Voir feuille annexe

Les bases chimiques de la phase de réarrangement : interconversion : cétose↔aldose.

Transacétalisation :

Un cétose donneur devient un aldose en perdant 2 carbones. Un aldose accepteur les récupère pour former un cétose. Cette réaction est catalysée par une transcétolase.

Transaldolisation :

Un cétose donneur passe à un aldose en perdant 3 carbones, et un aldose accepteur devient cétose en captant ces 3 carbones. Cette réaction est catalysée par une transaldolase.

Épimérase

Glucose-6-phosphate → Ribulose-5-phosphate → Xylulose-5-phosphate

Isomérase

Glucose-6-phosphate → Ribulose-5-phosphate → Ribose-5-phosphate Phase de réarrangement

Épimérase

Glucose-6-phosphate → Ribulose-5-phosphate → Xylulose-5-phosphate
Phase d'oxydation Phase d'isomérisation

Cette Phase de réarrangement se compose de 3 étapes :

- Transcétolisation
- Transaldolisation
- Transcétolisation

On va donc passer de 2 molécules de xylulose-5-phosphate, et une de Ribose-5-phosphate, à travers ces trois étapes à 2 molécules de Fructose-6-phosphate et une de Glycéraldéhyde 3 phosphate. On passe donc de 15 carbones (pentoses) à 15 carbones (hexoses + 3C).

1. Transcétolisation

On part d'un cétose donneur qui donne un aldose, avec perte de 2 carbones. Et un aldose accepteur donne un cétose en captant les 2 carbones. La première molécule est celle de Xylulose-5-phosphate. L'aldose accepteur est la molécule 2, le ribose-5-phosphate. Cette réaction réversible, grâce à une transcétolase donne un glycéraldéhyde 3 phosphate et un heptulose-7-phosphate.

2. Transaldolisation

Réaction réversible, catalysée par la transaldolase, dont le principe est un cétose donneur qui donne un aldose avec perte de 3 carbones, et un aldose accepteur donne un cétose avec les 3 carbones. L'heptulose-7-phosphate perd 3 carbones pour donner un aldose 4 carbones qui s'appelle l'érythrose-4-phosphate. Le glycéraldéhyde-3-phosphate capte les 3 carbones et donne un hexose, le **fructose-6-phosphate**.

3. Transcétolisation

De nouveau on a une transcétolisation. Un cétose donneur (molécule de pentose numéro 3 : le Xylulose-5-phosphate) et l'érythrose 4 phosphate échangent 2 carbones. Le Xylulose-5-phosphate donne un glycéraldéhyde-3-phosphate qui va servir à travers la dernière étape de la néoglucogenèse à synthétiser du glucose-6-phosphate pour alimenter la phase oxydative, et l'érythrose qui récupère les 2 carbones donne le fructose-6-phosphate qui alimente aussi la phase oxydative.

Donc, le bilan :

3 glucose-6-phosphate (18C) (perte de 3 CO_2) → 3 Ribulose-5-phosphate (15C) → 2 Xylulose-5-phosphate + 1 Ribose-5-phosphate (15 carbones) → 2 fructose-6-phosphate (12C) + 1 G3P (3C)

6 glucose-6-phosphate (36C) (perte de 6 CO_2) → 6 Ribulose-5-phosphate (15C) → 4 Xylulose-5-phosphate + 2 Ribose-5-phosphate (15 carbones) → 4 fructose-6-phosphate (12C) + 2 G3P (3C) dont la recombinaison donne 1 fructose-6-phosphate → 5 Glucose-6-phosphate

Donc quand on a 6 molécules de glucose-6-phosphate, en fait, il n'y a consommation que d'une molécule de glucose-6-phosphate. Il y a une coexistence entre 3 voies : glycolyse, voie des pentoses et néoglucogenèse. Cette utilisation à la fin de la néoglucogenèse ou de la glycolyse permet de gérer 3 situations différentes.

D. Conclusion

Gestion de 3 situations différentes par la voie des pentoses

1. Demande équivalente en pouvoir réducteur NADPH, H^+ et en ribose-5-phosphate

Dans ce cas, les produits NADPH, H^+ et ribose-5-phosphate sont utilisés pour la synthèse réductrice et la synthèse des nucléotides. Les molécules de ribulose 5 P donnent du G6P.

2. Demande importante en NADPH, H^+

Tous les pentoses rentrent dans la phase de réarrangement et les dernières étapes de la néoglucogenèse, pour redonner du glucose-6-phosphate qui réalimente la phase oxydative, pour redonner du NADPH, H^+.

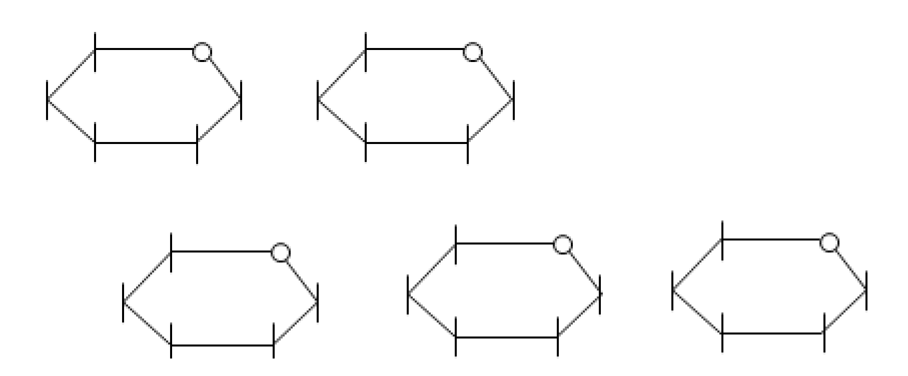
3. Demande importante en ribose-5-phosphate

Par exemple dans les cellules en multiplication rapide. Le substrat est le glucose-6-phosphate. La phase oxydative n'existe plus. Le glucose-6-phosphate va donner à travers la glycolyse, entre autres choses du fructose-6-phosphate et du glycéraldéhyde-3-phosphate qui vont utiliser les 3 dernières étapes de la phase de réarrangement pour redonner du ribose-5-phosphate et permettre la synthèse de nucléotides.

Structure du glycogène : polymère de glucose

I. Introduction

Le Métabolisme du glycogène



La fonction du glycogène est le stockage du glucose dans les cellules animales. Il se trouve principalement dans le foie et les muscles. Son catabolisme intestinal est notre capacité à absorber du glucose, il traite le glycogène exogène. Son catabolisme hépatique et/ou musculaire concerne le glycogène endogène. Il a un anabolisme hépatique et musculaire. On stocke le glucose durant les périodes postprandiales, c'est ce qu'on appelle l'anabolisme, ou la glycogénogenèse. A distance des repas, il y a mobilisation de ces réserves, et donc dégradation contrôlée par les hormones ou catabolisme du glycogène, ce qu'on appelle la glycogénolyse.

Le glycogène est en interconversion permanente avec le glucose-6-phosphate. Le produit initial lorsqu'il va y avoir synthèse de glucose est le glucose-6-phosphate. Quand il y aura glycogénolyse, ce sera aussi le produit final. On étudier donc la synthèse et la dégradation.

A. La dégradation

On distingue le foie et les cellules musculaires.

1. Dans le foie

Dans le foie, le but principal entre les repas est d'assurer un taux de glucose suffisant pour assurer une alimentation aux organes glucodépendants. Tout est contrôlé par le glucagon. Le glycogène dans le foie va donc donner du glucose-6-phosphate. Celui-ci va être déphosphorylé, puisque seul le foie possède une glucose-6-phosphate phosphatase, en glucose, qui va sortir dans la circulation sanguine pour alimenter tout l'organisme en glucose, et notamment le

cerveau. Ce glucose, originaire du stocke de glycogène hépatique, dont la synthèse est contrôlée par le glucagon, est dit glucose à usage public.

2. Dans les cellules musculaires

Un mécanisme de dégradation identique est contrôlé par l'adrénaline avec une finalité différente. Dans les cellules musculaires, en réponse à la sécrétion d'adrénaline (hormone de réponse au stress), le glycogène est dégradé en glucose-6-phosphate, les cellules musculaires ne peuvent déphosphoryler, et donc il reste dans les muscles, et il sera transformé en ATP. On le dit donc à usage privé.

B. Le catabolisme du glycogène exogène

C'est automatique, il n'y a pas de régulation hormonale. Notre apport en glucose est assuré par le glycogène et l'amidon. Ce glycogène exogène est donc un glycogène animal, que l'on récupère en mangeant du foie ou un steak. Les enzymes du système digestif sont l'α-amylase et l'α-dextrinase. Ce sont des enzymes du système digestif. Elles sont très simples et ne sont pas régulées. Ce glucose que l'on récupère passe dans le sang et va alimenter tous les tissus, et notamment le foie, où il sera stocké sous forme de glycogène de stockage humain.

Hydrolyse des liaisons α 1-4.

α -amylase / maltase

Glycogène (amidon) → Maltose (dimère de glucose en α 1-4) → glucose

→ α-dextrine (5 sucres en α 1-4 et un sur le 3ème en α 1-6) α-dextrinase (↗ glucose)

Cependant, le glycogène doit être dégradé en glucose-6-phosphate à la demande de l'hypoglycémie, et donc en réponse à la sécrétion de glucagon. Donc les enzymes qui vont faire cela ne sont pas celles-ci, elles se trouvent dans le foie et dans les cellules musculaires. De plus, comme ce sont des réponses à une demande, les enzymes sont très fortement régulées. Donc en même temps que la coupure du glycogène se fait une phosphorylation. Donc le glycogène est dégradé en glucose 1 phosphate qui deviendra du glucose-6-phosphate.

1. Dégradation du glycogène endogène

- ⇨ Glycogène-phosphorylase qui gère la coupure des liaisons α 1-4
- ⇨ enzyme débranchante qui gère les ramifications α 1-6.

Elle possède 2 activités enzymatiques : une de transfert de groupe glucidique, saccharidique, que l'on appelle glycosyl transférase, et une activité glycosidase qui catalyse la coupure de liaisons glycosidiques. C'est même ici glucosidase, puisque c'est le glucose qui est découpé.

Le schéma est relativement simple :

On part de glycogène endogène. Ce mécanisme est commun au foie et aux cellules musculaires.

Voir feuille annexe 23/03

hexokinase

Dans les cellules musculaires, on a du glucose → G6P →(glycolyse)→ pyruvate → ATP
Usage privé — G1P ⇄ G6P : phosphoglucomutase

Dans les cellules hépatiques, on a du glucose → circulation sanguine
Glucose 6 phosphatase (G6P → glucose)
Usage public — G1P ⇄ G6P
Phosphoglucomutase

Dégradation et synthèse ne coexistent pas en même temps. Toutes 2 sont sous contrôle d'enzymes qui sont sous le contrôle d'hormones.

2. Synthèse du glycogène

A partir du glucose-6-phosphate, apporté par l'alimentation (+++) et/ou par la néoglucogenèse. La finalité de ce trafic est d'alimenter tous nos tissus. Le glucose entre dans les cellules, sauf dans le cerveau, avec la sécrétion d'insuline. En entrant dans une cellule, il est phosphorylé en glucose-6-phosphate. Ensuite, soit la cellule a besoin d'énergie, et donc il entre dans la glycolyse. Soit la cellule a besoin de synthèse réductrice ou de synthèse nucléotidique, et alors il est pris en charge par le cytosol et la voie des pentoses. Soit tout ça n'est pas nécessaire, alors il est pris en charge par la synthèse de glycogène.

Celle-ci va donc nécessiter 2 enzymes, la glycogène-synthase (hautement régulée), et l'enzyme de « branchement » (activité glycosyl transférase). Celle-ci a lieu s'il y a suffisamment de glucose, car quand il entre dans le sang, il provoque la sécrétion s'insuline. Donc la synthèse du glycogène a lieu en réponse à la sécrétion d'insuline, qui a, dans ce contexte particulier, 2 rôles différents : d'une part d'assurer l'alimentation et l'entrée de glucose dans les cellules, d'autre part dans l'activation de la glycogène-synthase. Cette synthèse est, pour le coup, relativement couteuse en énergie. Pour que le polymère de glucose se construise, il faut activer la molécule de glucose d'un point de vue chimique. Le substrat réel n'est ni le glucose 6 P ni le 1 P, mais un conjugué avec soit un nucléotide, soit un conjugué avec le coenzyme A.

Ne serait-ce que pour l'élongation, on a des structures linéaires. La molécule de base est le glucose-6-phosphate. Celui-ci, isomérisé par la réaction précédente, réversible, devient du glucose 1 phosphate grâce à la phosphoglucomutase. Cependant, cette activation n'est pas suffisante. Alors le G1P se conjugue avec l'UTP (uridine triphosphate) pour donner un phosphoester particulier, forme active du glucose, l'UDP glucose, grâce à l'UDP glucose pyrophosphorylase, et en libérant du PPi (pyrophosphate). En principe, cette réaction est réversible, mais cette réaction de condensation donne un pyrophosphate, qui ne sert à rien, sauf qu'il s'agit de 2 Pi, qui présentent une interaction négative très forte, et donc qui ne cherche qu'à se séparer. Le PPi devient 2 Pi, qui est une réaction très exergonique ($\Delta G°' << 0$). Donc le vecteur de l'activation du glucose est l'hydrolyse du PPi en 2 Pi. Ensuite le glucose est pris en charge par la glucose-synthase pour créer un allongement de la chaine de glucose. La condensation crée uniquement des liaisons α 1-4. L'élongation se fait du coté des extrémités non réductrices. On récupère de l'UDP, qui va redonner une molécule d'UTP, par hydrolyse d'une molécule d'ATP. Reste à résoudre le problème des branchements.

Problème de ramification α 1-6 (Intervention de l'enzyme de branchement). La glycogène-synthase ne catalyse qu'un type de réaction : la stéréochimie de … ?

Quand on a une dizaine de résidus, synthétisés par la glycogène-synthase, à ce moment intervient une enzyme de branchement, en catalysant le transfert, après coupure, de 6 unités de l'extrémité réductrice de la chaine en cours d'élongation, sur l'hydroxyle porté par le carbone 6 d'un résidu glucose, c'est une activité glycosyltransférase. On a donc, après cette opération, 2 extrémités non-réductrices, au niveau desquels reprend l'action de la glycogène-synthase pour rallonger cette fois-ci les 2 extrémités non réductrices. Lorsque chacune a été allongée d'environ 10 résidus, la glycogène-synthase fera une pause, pour que se remette en place une ramification. Puis elle reprendra son rôle et allongera toutes les ramifications.

Pour terminer, la régulation, évoquée en détail que dans le foie.

Comme c'est un peu compliqué, on va procéder par étapes. On va voir le principe de la régulation ainsi que les partenaires qui interviennent, et dans un deuxième temps les modalités de la régulation. Dans un troisième temps, on aura le schéma, quelque peu complexe.

3. Régulation du métabolisme du glycogène

a) Principes

Existe en permanence, dans le foie et dans les cellules musculaires un équilibre entre le G6P et le glycogène. Ce n'est pas un équilibre, puisqu'il y a plusieurs réactions.

Après un repas, la glycémie est suffisante, donc au niveau des principes, la réaction est la synthèse, G6P donne glycogène, processus de stockage. L'enzyme qui catalyse l'étape limitante est la glycogène-synthase. Elle est activée par l'insuline. C'est ce que l'on appelle la glycogénogenèse.

Deuxième situation, à distance des repas, la glycémie n'est plus suffisante, on met de coté la glucogenèse. C'est la réaction glycogène donne G6P. Le processus est contrôlé par une enzyme hautement régulée, la glycogène-phosphorylase. Ce processus de dégradation du glycogène en G6P qui a pour finalité de remonter la glycémie est contrôlé par l'hormone hyperglycémiante : le glucagon. Ce processus de dégradation est la glycogénolyse.

b) Partenaires

Les 2 enzymes clés sont donc la glycogène-synthase et la glycogène-phosphorylase. Après un repas, la dégradation est accélérée, la synthèse arrêtée. A distance des repas, la dégradation du glycogène va être arrêtée, et la synthèse accélérée.

Les 2 hormones clés sont l'insuline et le glucagon. C'est le glucose sanguin qui contrôle le tout, à 2 niveaux. D'abord, sa concentration permet la sécrétion soit d'insuline, soit de glucagon, et c'est le glucose qui alimente la machinerie de synthèse de l'insuline.

c) Modalités

Il y a 2 modes de régulation pour ces 2 enzymes. D'abord, pour la gestion du glycogène endogène, il y a un contrôle allostérique, surtout dans le foie. Donc le premier mode de régulation est un contrôle allostérique, développé par le glucose lui-même sur la glycogène-phosphorylase, la glycogène-synthase est peu régulée par le glucose. Si l'on n'était pas dans le foie mais dans les cellules musculaires, ce contrôle se développe par le G6P, et à la fois sur la glycogène-phosphorylase et sur la glycogène-synthase.

A coté de ça, le deuxième mode de régulation est la régulation covalente phosphorylation/déphosphorylation. C'est quelque part la plus importante, puisqu'elle gène le signal induit soit par le glucagon, soit par l'insuline de la fixation du glucose. Cette fois-ci, il y a 2 cibles, la glycogène-phosphorylase et la glycogène-synthase. La même cause ayant des effets inverses. L'une est activée quand l'autre est désactivée.

Principe de la régulation par modification covalente :

Cas de la glycogène-phosphorylase, que l'on appelle sous sa forme inactive, la glycogène-phosphorylase b. Elle va être activée par une glycogène-phosphorylase kinase, pour donner une glycogène-phosphorylase active (a) sous le contrôle du glucagon, à l'inverse, la déphosphorylation sera catalysée par la glycogène-phosphorylase phosphatase sous le contrôle de l'insuline. Donc pour l'autre enzyme on a le schéma inverse, la glycogène-synthase inactive (b) sous forme phosphorylée devient active (a) par déphosphorylation. L'inactivation est sous le contrôle du glucagon. L'activation est sous le contrôle d'une phosphatase, sous le contrôle de l'insuline.

Le glucagon doit déclencher la dégradation du glycogène (glycogénolyse). A l'inverse, l'insuline doit favoriser la synthèse de glycogène (glycogénogenèse). Les deux enzymes cibles sont la glycogène-phosphorylase (dégradation du glycogène) et la glycogène-synthase (synthèse de glycogène). Ces enzymes sont soumises à 2 niveaux de régulation qui intègrent la capacité des cellules à gérer leur métabolisme de base, et la modulation de ce métabolisme par des hormones, par régulation covalente : contrôle allostérique (développé par le glucose lui-même dans le foie), et le contrôle par modifications covalentes (phosphorylation/déphosphorylation). Ces deux enzymes étant contrôlées par la phosphorylation, les kinases sont, pour la glycogène-phosphorylase, une enzyme qui s'appelle la glycogène-phosphorylase kinase, et une phosphatase. On ne dit pas la glycogène-phosphorylase phosphatase car la phosphatase n'est pas spécifique. La glycogène-synthase est contrôlée par une kinase : la kinase A, dépendante de l'AMP cyclique. La déphosphorylation sera catalysée par la même phosphatase.

Une kinase catalyse la phosphorylation d'une enzyme, d'une protéine en général, sur une Serine, une Thréonine, une Tyrosine, alors que la phosphorylase catalyse l'hydrolyse d'une liaison glycosidique accompagnée d'une phosphorylation. Ce n'est donc pas une kinase au sens propre.

La glycogène-phosphorylase, enzyme clé de la dégradation du glycogène, est activée par l'activation de la phosphorylation, désactivée par déphosphorylation, donc la glycogène-phosphorylase est activée par la glycogène-phosphorylase kinase, et désactivée par la phosphatase non spécifique, alors que la glycogène-synthase va être activée par déphosphorylation, contrôlée par la phosphatase, et désactivée par phosphorylation.

Les enzymes allostériques correspondent à des multimères ou chaque élément est en équilibre entre un état T (tense, faible affinité pour le substrat), et un état R (relaxed, forte affinité pour le substrat). La modulation se fait par le glucose lui-même. On va définir à coté de ces états T et R deux situations : situation a (phosphorylé), situation b (non phosphorylé) pour le cas de la glycogène-phosphorylase. Pour comprendre la symbiose, dans l'état a, pour les deux enzymes, la phosphorylation a pour conséquence que la transition entre l'état T et l'état R est déplacé vers l'état R. La transition de l'état T à l'état R est favorisée. La situation b, favorise la transition dans l'autre sens, les deux enzymes non phosphorylées favorisent la transition de R vers T.

Pour la glycogène-synthase, c'est l'inverse, les mêmes causes ont un effet différent. Un équilibre état T ←→ état R. La situation a, la phosphorylation, favorise la transition de l'état R vers l'état T, alors que la situation b, déphosphorylation, favorise la transition de l'état T vers l'état R.

L'enzyme qui contrôle la phosphorylation de la glycogène-phosphorylase, la glycogène-phosphorylase kinase est aussi soumise à ce contrôle (pas de contrôle allostérique). Situation a : phosphorylation, activation, équilibre T déplacé vers R. Situation b : déphosphorylation, équilibre déplacé de R vers T.

d) Schéma

Voir schéma du 30/03/07

Il y a symbiose entre le contrôle allostérique (glucose) et le contrôle par modifications covalentes : cas de la glycogène-phosphorylase des cellules hépatiques.

Voir schéma 30/03/07 (2)

Il y a d'autres kinases qui interviennent à tous les niveaux. Mais on a simplifié les schémas.

On n'a étudié que la régulation à court terme. La régulation à court terme, c'est le fait que dans une cellule, il y a un certain nombre d'enzymes. Puis en réponse à des effecteurs, l'enzyme est activée. Mais se superpose un effet subtil, à long terme, qui se fait par l'action d'hormones corticoïdes, qui interviennent à long terme en agissant sur les enzymes. Par exemple, le cortizol entre dans la cellule, il se fixe sur une protéine qui entre dans le noyau et active ou désactive le gène responsable de la synthèse de protéines.

Les lipides

2 aspects en relation vont être étudiés : le métabolisme des acides gras, et dans un deuxième temps, le métabolisme des triglycérides.

La forme d'apport alimentaire et de stockage des acides gras sont les triglycérides. Donc les deux sont liées.

I. Le métabolisme des acides gras

$R - CO_2H$

Les acides gras sont des composés organiques composés de 2 aspects chimiques : une fonction acide et une longue chaine hydrocarbonée, de 2 à 24 atomes de carbones. La forme la plus réduite est l'acétyl $C_2H_5 - CO_2H$.

On trouve le plus souvent des chaines à 10, 12, 14 carbones.

Les chaines peuvent être composées d'un nombre de carbones pair ou impair, et de 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons.

Les acides gras ont un triple rôle : un rôle structural (composante des phospholipides), un rôle fonctionnel (précurseur des molécules d'intérêt biologique, des messagers secondaires à la manière de l'AMPc, et des modulateurs locaux), et un rôle énergétique (➔ fournisseur en grande quantité d'acétyl coenzyme A pour alimenter le cycle de Krebs).

Ces acides gras sont rarement à l'état libre. Ils nous sont très largement apportés par l'alimentation sous forme de graisses, apportées sous forme de triglycérides. Ce sont des molécules neutres qui répondent à la forme :

Triglycérides		glycérol	acides gras
$CH_2 - O - C(=O) - R_1$		CH_2OH	R_1CO_2H
│	lipase │		
$CH - O - C(=O) - R_2$		$CHOH$	R_2CO_2H
│	synthase │		
$CH_2 - O - C(=O) - R_3$		CH_2OH	R_3CO_2H

Il existe des molécules de transport appelées lipoprotéines, pour transporter les triglycérides dans les cellules musculaires.

Les acides gras sont des pourvoyeurs d'acétyl coenzyme A. On a dit communément que nos réserves énergétiques sont constituées à 95% sous forme de triglycérides. Rien à voir avec le glycogène.

2 raisons :

- rendement énergétique : rendement énergétique 2 fois supérieur pour les lipides :

1 gramme de lipide ←→ 2 grammes de glucides

En effets, les lipides contiennent du carbone sous forme $–CH_2–$, la forme la plus réduite possible, alors que les glucides contiennent des carbones sous forme CHOH, déjà oxydée. Donc en les oxydant, on obtient une énergie 2 fois supérieure dans le cas des lipides. Donc la meilleure forme de stockage est CH_2.

- La « place »

Le glycogène n'est pas seul, il est hydraté, donc normalement, à 1 gramme de glycogène pur sont associés 2 grammes de H_2O pour former du glycogène hydraté. Les triglycérides sont parfaitement hydrophobes, il n'y a donc pas de possibilité d'hydratation des triglycérides, donc stockage plus facile pour les triglycérides que pour le glycogène.

1 individu de 70 kg qui stocke son énergie non pas sous forme d'un peu de glycogène et de beaucoup de triglycérides, mais uniquement sous forme de glycogène. Pour l'individu normal, il y a environ 10% de graisses stockées (environ 7 kg). 1 gramme de lipides correspond à 2 grammes de lipides. Mais on parle de glucides hydratées, donc 1 gramme de glucides + 2 grammes d'H_2O = 3 grammes de glucides hydratés. Donc un gramme de lipides correspond à 6 grammes de glucides. Or en conditions normales, on a 7 kg de lipides. Donc si nous stockions sous formes de glucides, il faudrait 42kg de glycogène. Le surcout en terme de poids vaut 42 – 7, ce qui fait 35 kg.

Donc si par malheur nous avions du stocker sous formes de glucides, notre poids serait multiplié par 2.

A. Le catabolisme (la dégradation) : la β-oxydation

C'est le processus le plus simple, il est peu régulé, il est automatique. Les triglycérides alimentaires, qui sont notre plus large apport lipidique entrent en transport de lipoprotéines, et ils sont transportés dans le sang sous cette forme. Elles sont hydrolysées par des lipases, forment du glycérol et des acides gras, et entrent dans le cytosol cellulaire. Ce sont des réactions exogènes. Les triglycérides endogènes, sous l'action des triglycérides lipases cellulaires, forment des acides gras qui entrent à leur tour dans le cytosol. Le tout forme une compartimentation. Le premier problème est le transport dans la mitochondrie.

Le processus d'activation cytosolique des acides gras.

O
||
R – C – ScoA

Il se fait en 2 temps. La première étape est celle de préactivation :

pyrophosphatase
ATP PPi 2Pi $\Delta G°' << 0$
O O

$R – CO_2H$ $R – C – O – P – OCH_2$

O^-

Navette de carmitive

(Voir schémas 6/4/7)

La β-oxydation des acides gras :

R : chaine hydrocarbonée saturée.

Il nous reste des chaines à nombre de carbones pairs et des chaines à nombre de carbones impairs. Par exemple, l'acide palmitique

(Voir schémas)

B. La synthèse d'acides gras à partir de glucides

Pour une consommation souple, ce sont les glucides qui sont utilisés. Pour une utilisation dans les réserves, on utilise les lipides. Le but est donc de passer d'un composé carboné à un autre. Malheureusement, chez les animaux, ce n'est possible que dans un sens. En particulier dans un contexte d'alimentation, il est possible de passer des glucides aux lipides, dans toutes les espèces. L'inverse est impossible à une nuance près dans les espèces animales. Ce n'est possible que dans les espèces végétales grâce au cycle du glyoxylate (voir l'an dernier).

Lors de la β-oxydation des acides gras à nombre impair de carbone, on prend du n-acétyl coenzyme A et du propionyl coenzyme A. Cette dernière est la seule fraction de lipides qui peut donner du glucose.

Voir (1) et (2) feuille 13/04/07

Normalement, le corps n'a pas besoin de synthétiser d'acides gras. Cependant, dans le cas d'un apport alimentaire en glucide trop important (régime hyperglucidique), le glucose est stocké en glycogène. Mais la capacité de stockage en termes d'encombrement et d'hydratation fait que le glycogène ne peut occuper une place trop importante dans les cellules. On stocke habituellement pour 24 heures. Mais si la capacité est saturée, à ce moment là, à partir des glucides se forment les lipides, les acides gras.

Voir (3) feuille 13/04/07

Conditionne l'origine de NADPH, H^+. Ensuite on verra le mécanisme de la synthèse, et on terminera par la régulation de l'équilibre synthèse ←→ β-oxydation.

1. Origine du NADPH, H^+

Deux sources permettent d'alimenter la synthèse des acides gras, qui peut avoir lieu dans toutes les cellules, mais surtout dans les adipocytes et le foie :

- Voie des pentoses
- Couplage avec la sortie de l'acétyl coenzyme A de la mitochondrie vers le cytosol : cycle de Lardy.

La synthèse des acides gras est cytosolique. Pour éviter que coexistent β-oxydation et synthèse, et d'autre part, ces acides gras vont sortir de la cellule, et ira vers les adipocytes ou sera estérifié dans le cytosol.

Mais la molécule qui permet la synthèse est l'acétyl coenzyme A. Il n'existe pas de transporteur pour la coenzyme A, bien qu'il doive sortir.

Voir (4) feuille 13/04/07

La sortie indispensable à la synthèse est couplée à un autre mécanisme.

Bien connaître la molécule de citrate

A travers le cycle pyruvate/malate qui permet la sortie de l'acétyl coenzyme A d la matrice vers le cytosol a eu lieu **un transfert de pouvoir réducteur** du couple NAD^+/NADPH, H^+ vers le couple $NADP^+$/NADPH, H^+ → 2ème source (à coté de la voie des pentoses).

2. Caractéristiques du mécanisme de Biosynthèse des acides gras

Les acides gras se trouvent dans le cytosol, où se forment des complexes multienzymatiques AGS (acide gras synthase), qui a 7 activités enzymatiques, et un ACP (acyl carrier protein) qui contient un groupement SH (résidu phosphopanthétéine), qui est un groupement thiol. Elle a aussi une autre activité très importante, la β-cétoacyl synthase (SH). Pour que les résidus en cours de formation passent d'une enzyme à l'autre, l'AGS contenant 2 fonctions thiol, permet le passage.

Ce complexe enzymatique complexe toujours de l'acide palmitique qui servira de précurseur à tous les autres acides gras. Par des réactions d'élongations et de désaturations, les acides gras sont tous synthétisés, dans les autres compartiments, notamment dans le RE.

Pour tout ça, il nous faut 3 molécules au départ : la molécule centrale, l'acétyl coenzyme A (origine glucidique). Il nous faut de l'ATP (glycolyse, cycle de Krebs… origine glucidique et éventuellement lipidique) et du NADPH, H^+ (origine glucidique de la voie des pentoses et du cycle de Lardy). Tout a lieu sur l'acide gras synthase. La première réaction, la plus importante, n'a pas lieu sur l'AGS, elle est irréversible et hautement régulée.

Voir (5), (6) et (7) feuille 13/04/07

3. Régulation de la biosynthèse des acides gras (régulation de l'équilibre β-oxydation/biosynthèse)

La régulation correspond à un besoin en énergie, les acides gras entrent dans les cellules, puis dans la matrice, où ils sont pris en charge. Dans un autre contexte, l'acétyl coenzyme A est stocké par la synthèse des acides gras, la voie de Wakyl (=biosynthèse des acides gras). Ceci produit de l'acétyl coenzyme A carboxylase et du malonyl coenzyme A.

L'acétyl coenzyme A carboxylase est régulée de 2 façons : régulation allostérique pure et régulation par modification covalente.

Le contrôle allostérique : cette enzyme admet comme activateur le citrate, et comme inhibiteur le premier produit de la synthèse, le palmitoyl coenzyme A, mais aussi les acides coenzymes A. La modification covalente a 2 formes, une non-phosphorylée active, et une phosphorylée inactive. La phosphorylation de cette enzyme. La phosphorylation, donc l'inactivation de la biosynthèse est catalysée par une kinase qui dépend non pas de l'AMP cyclique, mais de la concentration d'AMP. Cette phosphorylation, a travers l'augmentation de la concentration d'AMP est activée, a travers les cellules adipeuses par le glucagon dans le foie, et par l'adrénaline dans les cellules musculaire. D'autre part la déphosphorylation, donc l'activation, est catalysée par une phosphatase, activée par l'insuline. Comme toujours, glucagon et insuline ont des effets opposés.

Voir (8) feuille 13/04/07 ➔ A connaître parfaitement

C. La régulation

Le catabolisme et la synthèse ne peuvent coexister, glycolyse et néoglucogenèse ne coexistent pas. Un mécanisme sophistiqué évite que dans les cellules coexiste la dégradation des acides gras et leur synthèse.

II. Le métabolisme des triglycérides

A. Généralités

Les triglycérides sont des esters entre le glycérol et les acides gras. Ce sont des molécules hydrophobes, ce sont la forme de transport alimentaire, de transport sanguin et de stockage des acides gras (Voir feuille 20/04/07). Les triglycérides sont des molécules hydrophobes, mais ils

doivent alimenter tous les tissus, et donc doivent circuler, par la circulation sanguine. Or la circulation sanguine est un milieu acqueux. Ces molécules sont d'abord hydrolysés par une lipase, les acides gras et le cholestérol entrent dans la circulation, et de nouveaux triglycérides sont formés et pris en charge par des lipoprotéines, vésicules de transport de 2 molécules hydrophobes très importantes de l'organisme : les triglycérides et le cholestérol. Ce sont donc des structures sphériques comportant des membranes. On les appelle lipoprotéines, car ils transportent des lipides, et car on trouve des protéines dans la membrane, qui sont reconnues par les cellules cibles. Une lipoprotéine qui doit véhiculer des triglycérides dans le foie aura dans sa membrane des protéines reconnues par le foie. On les différencie par leur densité.

1. Lipoprotéines : divers types et trafic intra tissulaire

Transport des triglycérides (et du cholestérol) d'origine alimentaire : chylomicrons. Au cours du transport, il y a perte de triglycérides, ce qui va augmenter la densité des triglycérides, que l'on appelle alors des remnants (qui vont vers le foie).

Transport des triglycérides d'origine endogène : VLDL (very low density lipoprotein). Les VLDL d'origine hépatique alimentent le tissu adipeux et les muscles en triglycérides d'origine endogène. Leur densité augmente alors, et forment des LDL (low density lioprotein) qui retournent au foie. Perdant alors de nouveaux triglycérides, ils deviennent alors des IDL (intermediate density lipoprotein).

Voir feuille 20/04/07 schéma 1

La densité des triglycérides est inférieure à celle de l'eau. Pour un volume donné, la perte de molécules de faible densité augmente très légèrement la densité des lipoprotéines. Il y a une exception à cette règle, le tissus adipeux peut libérer des acides gras libres du tissus adipeux vers les cellules musculaires.

B. Synthèse

Les triglycérides sont constitués de 2 types de molécules, qui doivent être activées pour réagir. Donc les acides gras vont être activés par conjugaison avec le coenzyme A pour former des thioesters. Le glycérol ne réagit pas sur les acides gras sans avoir au préalable été activé, soit sous forme de 2-monoglycérides, soit sous forme de glycérol-3-phosphate. Les triglycérides sont libérées par une lipase pancréatique, c'est la digestion, qui va donner du glycérol et des acides gras, et, vu que son action est incomplète, 2-monoglycérides. Au niveau des cellules intestinales, re-synthèse des triglycérides avec du glycérol et du coenzyme A pour former R-CO-SCoA et les 2-monoglycérides vont réagir, grâce à $R1CO_2H$ et R_3CO_2H, pour former des triglycérides, qui entrent dans les lipoprotéines. L'acétyl coenzyme A synthase et le 2 acyl transférase forment un complexe multienzymatique de triglycérides synthase. Pour les autres tissus, glycérol et acides gras doivent être activés de la même façon. Les acides gras le sont sous forme de thioester

LE glycérol est activé sous forme de glycérol-3-phosphate. Là aussi on distingue 2 types de voies. Pour les tissus qui contiennent une glycérol kinase, une simple phosphorylation forme le G3P. Seul le foie possède cette kinase. Le G3P peut être obtenu plus largement par le foie et par les tissus par simple réduction d'un composé de la glycolyse, le DHAP. Le glucose alimente donc la partie glycérol, réaction de réduction nécessitant l'oxydation du coenzyme nicotinique (NADH, H^+) et catalysé par une G3P déshydrogénase.

Dans le foie il y a 2 voies possibles : ce n'est pas le glucose pris en charge dans la glycolyse car dans le foie, l'utilisation des glycocomposés est différente. Le foie n'utilise pas le glucose pour alimenter la glycolyse. La proportion d'aliment glucidique qui sert à alimenter le foie est le

fructose. Dans le foie on a donc les 2 voie, phosphorylation du glycérol ou réduction de la DHAP (glycolyse du fructose).

Pour les autres tissus, la réduction de la DHAP d'origine glycolytique à partir du glucose est la seule voie de synthèse des triglycérides.

C. Dégradation et régulation : tissu adipeux

La dégradation est un processus plus simple qui a pour but d'assurer le transport d'acides gras et/ou la mise à disposition à ces tissus d'acides gras.

Voir feuille 20/04/07 schéma 2

Il existe 3 types de lipases :

- Les lipases pancréatiques (digestion des triglycérides alimentaires)
- Lipoprotéine lipase (digestion des triglycérides contenus dans les chylomicrons et/ou les VLDL)

Pour les triglycérides intracellulaires, donc contenues soit dans le foie, soit dans les cellules musculaires, ou encore dans les tissus adipeux sont utilisées par des triglycérides lipases cellulaires sous contrôle hormonal, contrôlé soit par le glucagon soit par l'adrénaline. Ce triglycéride intracellulaire existe sous 2 formes : une phosphorylée active et une non phosphorylée inactive. En cas de carence alimentaire, et notamment en glucose, on va mobiliser les réserves de lipides pour subvenir aux besoins énergétiques. La baisse de concentration en glucose sanguin provoque la sécrétion en glucagon. Un des effets est l'activation de la kinase A via l'augmentation de concentration d'AMP cyclique, la kinase A phosphoryle l'activation de la triglycéride-lipase.